

Efeitos cognitivos da ansiedade em idosos: um estudo de revisão

Cognitive effects of anxiety in elderly: a review study

Caio Coimbra Sternieri¹, Leonardo Petramali Stábile¹, Anna Flora Martins Saes¹, Izabela Pereira Vatanabe^{1*}.

¹Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

[*Autor correspondente: izabelavatanabe1@gmail.com]

Data de submissão: 18 de novembro de 2022

Data de aceite: 12 de dezembro de 2022

Data de publicação: 27 de dezembro de 2022

RESUMO

O declínio da capacidade cognitiva pode indicar um estágio potencialmente precursor de quadros demenciais, amplamente danosos e limitantes à saúde do idoso. Paralelamente, a ansiedade é considerada um dos transtornos neuropsiquiátricos que mais afeta a população idosa. Como a ansiedade é postulada como um fator de risco para demência, este trabalho teve como objetivo reunir achados sobre os efeitos cognitivos gerados pela ansiedade em idosos. Trata-se de uma revisão narrativa-reflexiva realizada através da base de dados eletrônica PubMed. Com base nisto, este estudo apresenta dados que apontam que ansiedade está associada a um risco aumentado de comprometimento cognitivo na comunidade idosa, apresentando evidências que fomentam a importância do controle da ansiedade também como estratégia preventiva e terapêutica aos déficits cognitivos encontrados na velhice. Recomenda-se que maiores investigações sejam realizadas a respeito da temática e que estudos futuros incluam a ansiedade como preditor de declínio cognitivo em idosos.

Palavras Chaves: Envelhecimento; Ansiedade; Declínio cognitivo; Cognição; Idoso.

ABSTRACT

The decline in cognitive ability may indicate a stage potentially precursor of dementia. At the same time, anxiety is considered one of the neuropsychiatric disorders that most affects the elderly population. As anxiety is postulated as a risk factor for dementia, this study aimed to gather findings on the cognitive effects generated by anxiety in the elderly. This is a narrative-reflective review based on the literature and the authors' perception. Based on this, this study brings together findings that indicate that anxiety is associated with an increased risk of cognitive impairment in the elderly community, presenting evidence that promotes the importance of anxiety control as a way to prevent increased cognitive deficits in elderly. It recommended that further investigations be carried out on the subject and that future studies include anxiety as a predictor of cognitive decline in the elderly.

Keywords: Aging; Anxiety; Cognitive decline; Cognition; Elderly.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno de dimensão global amplamente impactante. Com o aumento da expectativa de vida grandes transformações sociais e culturais aconteceram nos últimos anos, e com isto novas demandas emergiram tornando a temática pauta de discussões, investigações e planejamentos em todo o mundo¹.

No Brasil, o último Censo demográfico indicou que o número de idosos passou de 14 milhões em 2002 para 32,9 milhões em 2019². Estatísticas revelam que em um intervalo de 25 anos, entre 1980 e 2005, o crescimento da população idosa brasileira foi de 126,3%, ao passo que, do restante da população foi de 55,3%³. No mundo, o número de idosos de 65 anos ou mais, passou de 129 milhões em 1950, para 422 milhões em 2020 e deve alcançar 2,5 bilhões em 2100, com um crescimento absoluto de 19,1 vezes⁴. Fatos que justificam o emergente interesse mundial pela temática do envelhecimento⁵.

Com o crescimento da população idosa, aumenta também a incidência de problemas de saúde, uma vez que a prevalência de morbidades avança proporcionalmente com o aumento da idade^{6,7}. Dentre as enfermidades de maior prevalência nestes indivíduos destacam-se os transtornos neurocognitivos e de ansiedade como os eventos neuropsiquiátricos mais frequentes na atualidade^{8,9}. Estas condições, ganham destaque uma vez que são causas de prejuízos na saúde e razão para o desenvolvimento de limitações biopsicossociais importantes em idosos⁵.

Dados recentes associaram a ansiedade e seus distúrbios ao aumento da morbidade e mortalidade em idosos, e indicaram que a condição se apresenta especialmente relacionada ao aumento de declínio cognitivo⁷. Clinicamente, os sintomas de ansiedade são mais difíceis de serem identificados em idosos, uma vez que podem ser atribuídos a morbidades pré-existentes e a efeitos colaterais do uso contínuo de várias medicações concomitantes, sendo a polifarmácia um hábito comum entre os idosos¹⁰.

Os transtornos de ansiedade envolvem distúrbios comportamentais, tais como apreensão, tensão, medo e inquietação¹¹, que podem ser acompanhados por sintomas desagradáveis e comprometedores como falta de ar, dores de cabeça, náuseas e dores abdominais. A ansiedade patológica é associada a tensão muscular, vigilância, comportamentos de cautela e esquivas constantes¹².

Além de uma conjuntura considerada comum nessa faixa etária, há de se ressaltar sobre os possíveis impactos da ansiedade diante da pandemia por COVID-19. O surto ainda é uma realidade e afeta pessoas em todo o mundo desde 2019^{13,14}. Pesquisas indicam que a prevalência de sintomas de ansiedade na população idosa foi de 4,95%, antes da pandemia, para 10,10% ($P < 0,05$)¹⁵. Um estudo realizado com 1.210 participantes revelou que mais da metade dos entrevistados relataram impacto psicológico moderado ou grave decorrentes da crise por COVID-19¹⁶.

Diante da apreensão provocada pela pandemia, a população idosa em especial, devido à maior vulnerabilidade ao vírus, passou por um

longo período de estresse constante¹⁷. Devido ao distanciamento social e quarentena, eles também relataram níveis significativos de ansiedade, irritação, incerteza, insônia e tensão^{18,19}. O uso excessivo de mídias sociais, baixo nível socioeconômico, baixa resiliência e falta de apoio social foram outros fatores que aumentaram o desenvolvimento de transtornos relacionados à saúde mental em idosos²⁰.

Durante o processo de envelhecimento aproximadamente 15% das pessoas desenvolvem incapacidade cognitiva progressiva. Esta condição, por sua vez, é considerada fator de alerta para agravantes cognitivos, tal qual o desenvolvimento de demência²¹. Um exemplo é o comprometimento cognitivo leve (CCL), que caracteriza-se por um estágio intermediário entre o envelhecimento normal e a demência, e sua presença está associada a um maior risco de progressão para a doença de Alzheimer (DA), sendo a taxa de conversão anual em torno de 10 à 15%²².

Em vista da grande incidência de demência em idosos em todo o mundo, cresce o interesse na identificação de estágios iniciais de risco, que podem permitir a intervenção precoce ou a prevenção da doença²³. Neste sentido, o declínio cognitivo atrai recentemente grande atenção uma vez que, em muitos casos, é capaz de ser a primeira manifestação notável no estágio pré-clínico da DA e outras demências^{22,24}.

As habilidades cognitivas devem possibilitar independência, autonomia e segurança. A cognição intacta é vital para que os humanos se comuniquem de forma eficaz, incluindo o processamento, a integração de informações sensoriais e resposta adequada²⁵. Embora o

declínio na cognição seja esperado como parte do envelhecimento normal, quando significativo, podem sugerir o desenvolvimento de quadros demenciais, e portanto, ser indicativo de agravantes à saúde²⁶. Neste sentido, a identificação da condição pré-existente é fundamental para a prevenção de agravos à saúde do idoso²⁷.

Evidências apontam que alguns transtornos neuropsiquiátricos e afetivos, tais como depressão e ansiedade, podem estar associados a um envelhecimento cognitivo acelerado²⁸. Em particular, deficiências na memória, perdas no controle executivo, redução da sensibilidade de feedback e problemas processamento afetivo, são alguns dos danos mais encontrados²⁹.

Contudo, este estudo teve como objetivo explorar através de evidências, como a ansiedade, sendo um dos transtornos neuropsiquiátricos mais prevalentes na atualidade, pode impactar na cognição de indivíduos idosos.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa-reflexiva baseada na literatura, que busca discutir conceitos e questões envolvidas na temática proposta. As pesquisas foram realizadas na base de dados eletrônica (PubMed - www.ncbi.nlm.nih.gov). Os descritores de busca foram definidos por meio do *Medical Subject Headings* (Mesh), utilizando o vocabulário estruturado com os termos em inglês + operadores booleanos "effects" AND "anxiety", AND "older adults" OR elderly, AND "cognition". Foram incluídos artigos completos

de coorte transversal e longitudinal, publicado até maio de 2022 em língua inglesa. Dois investigadores examinaram os títulos e resumos durante as buscas. Os estudos que atenderam aos critérios supracitados foram lidos por completo, seus dados compilados em uma planilha e então incluídos nesta revisão. Posteriormente estas informações foram devidamente apresentadas e discutidas ao longo do texto da presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

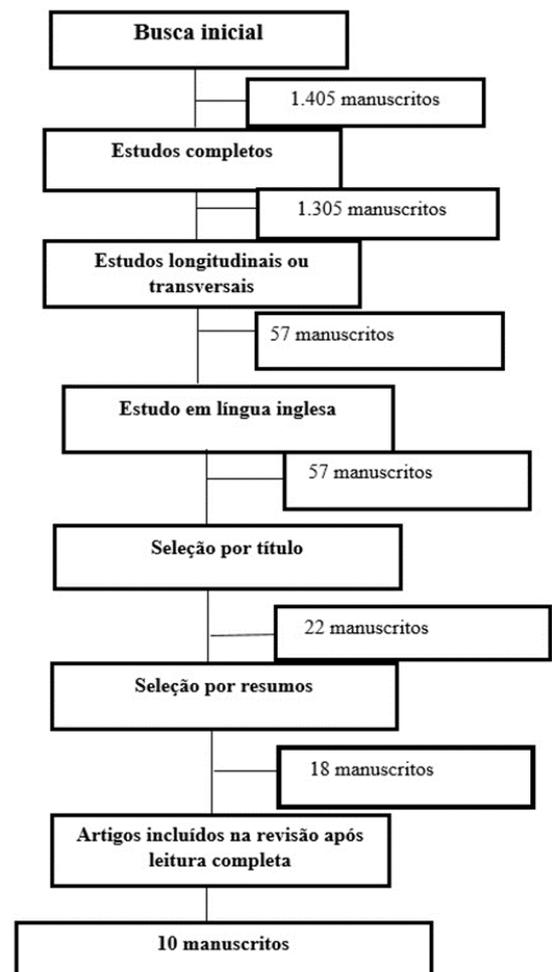
Para este estudo foram selecionados 10 artigos que atenderam à metodologia e aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. A seleção dos estudos encontra-se apresentada na figura 1.

A quantidade de idosos no país tem crescido progressivamente, desta forma em especial, a demanda por serviços de saúde também tem tomado grandes proporções³⁰. Com a idade, os idosos experienciam perdas em diversos aspectos da vida, comumente causadoras de ansiedade e humor deprimido³¹. Estes quadros, por sua vez, são potencialmente responsáveis por desencadear algumas desordens psiquiátricas, escassez da autonomia, declínio funcional, isolamento social e declínio cognitivo³².

De forma particular, muitos estudos populacionais em idosos descreveram associação entre ansiedade e déficits cognitivos. Dentre eles, o estudo de Kassem e cols³³ apresenta a relação entre os sintomas de ansiedade e declínio cognitivo subsequente. Neste trabalho, foram acompanhados, ao longo de 3 anos, 690 idosos do sexo masculino com

idade média de 76 anos. Aproximadamente 24% destes participantes possuíam sintomas leves de ansiedade e, 8% indicavam sintomas moderados e graves da condição. Este estudo revelou que os indivíduos com sintomas de ansiedade, independente do grau, experimentaram maiores índices de declínios na função cognitiva global ($p \leq 0,05$) e na função executiva ($p \leq 0,05$), quando em comparação com o grupo sem sintomas de ansiedade.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos do estudo, pesquisados em maio de 2022



Fonte: Elaboração dos autores (2022).

O trabalho de Bierman e cols³⁴, através da análise de dados de um estudo longitudinal de 9 anos, investigou a associação entre sintomas de ansiedade e desempenho cognitivo em pessoas idosas. Foram incluídos no estudo 3.107 idosos com idade média de 69,5 anos e sintomas de ansiedade. Os resultados deste estudo mostraram que, de acordo com os testes cognitivos, os sintomas de ansiedade estiveram associados ao aumento do declínio cognitivo ao longo do tempo e que o prejuízo cognitivo cresceu proporcionalmente ao agravamento da intensidade da ansiedade e o seu efeito no funcionamento cognitivo, mostrou-se temporário.

Em um estudo mais recente, Liew e cols³⁵, examinou a relação entre Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS), e sintomas de ansiedade, no risco de desenvolvimento de CCL e demência. Neste estudo foram analisados 14.066 indivíduos idosos, com em média 71 anos, que apresentavam sintomas de ansiedade. Os resultados indicaram que pacientes com DCS e sintomas de ansiedade apresentaram um aumento de 25% nas chances de desenvolverem CCL e demência. Ademais, este risco se mostrou independente entre as condições. Durante o período de observação, 10,9% participantes com ansiedade, e sem prejuízos cognitivos, desenvolveram CCL e 5,4% manifestaram demência (DA, vascular, mista, *corpus de Lewy* e frontotemporal). Considerando o CCL como uma condição potencialmente precursora ao desenvolvimento da DA (taxa de conversão de 10 a 15% ao ano)^{22,36}, este estudo comprovou a ansiedade como fator de risco para o desenvolvimento de demência.

Sabe-se que a presença e o aumento dos níveis de β -amiloide estão associados a progressão do declínio cognitivo e ao desenvolvimento da DA³⁷. Desta forma, o estudo de Pietrzak e cols³⁸, buscou associar a ansiedade aos níveis circulantes de β -amiloides, e portanto, ao risco de prejuízos cognitivos e desenvolvimento de demência. Trata-se de um estudo de coorte multicêntrico e prospectivo com uma avaliação inicial, e de acompanhamento, de 18, 36 e 54 meses, com 333 idosos. Este trabalho identificou que os sintomas de ansiedades elevados são capazes de modular os níveis de β -amiloides e agilizar o processo de declínio cognitivo. Considerando a inexistência de terapias antiamiloides, e que a ansiedade é passível de tratamento, estes achados indicam a condição como uma possível janela terapêutica para a prevenção de declínio cognitivo e demência.

A ansiedade ainda não se delimita apenas em acelerar o declínio cognitivo, ela afeta algumas outras áreas como mostra o estudo de Vito e cols³⁹. O trabalho revelou uma associação significativa ($p < 0,01$) entre sintomas de ansiedade e o aumento da preocupação. A partir disto apontou a preocupação como uma condição precursora de declínio cognitivo nos 156 idosos estudados, desta forma, estes achados apontam a ansiedade também como um agente causador indireto de déficits na cognição.

No estudo de Williams e cols⁴⁰, o grupo de pesquisadores avaliou e correlacionou a influência de sintomas autorrelatados de ansiedade aos efeitos causados nos testes de memória. A amostra deste estudo foi composta por 2.802 idosos. Neste trabalho, a presença de sintomas de ansiedade produziram alterações na

medição da memória, desta forma, estes achados revelam que os sujeitos com ansiedade apresentaram déficits mais acentuados neste domínio cognitivo. Como conclusão, este estudo suporta que, mediante a queixas clínicas de memória, a ansiedade deve ser levada em consideração como parte da estratégia terapêutica.

Colaborando com estes resultados, o trabalho de Sinoff e cols⁴¹ avaliaram se a ansiedade em idosos, secundária à perda de memória, poderia gerar declínio cognitivo futuro. Os resultados desta investigação concluíram que a ansiedade esta inter-relacionada e conectada à perda de memória. Ademais, o estudo comprovou que a presença de ansiedade mostrou-se também precursora de declínio cognitivo em idosos. Estes achados reforçam, portanto, a relação direta entre perda de memória e a ansiedade.

Dando continuidade, o estudo de Lukasik e cols⁴², recrutou 503 adultos norte-americanos, de forma online, para analisar a relação entre ansiedade/estresse e memória de trabalho (MT). Os achados deste estudo indicam que o aumento da ansiedade esteve relacionado ($p < 0,05$) ao pior desempenho da MT verbal e visuoespacial, fortalecendo a conexão entre a condição e prejuízos na memória.

Tonga e cols⁴³ apresentaram em seu estudo que a autoeficácia gera efeitos positivos na qualidade de vida em idoso com declínio cognitivo ou demência e que a mesma está significativamente relacionada ($p \leq 0,05$) com a ansiedade. A autoeficácia refere-se à crença na capacidade ou competência de alguém para realizar com sucesso um objetivo ou tarefa⁴⁴, desta forma, este estudo demonstra a relação

entre ansiedade e prejuízos na qualidade de vida de idosos cognitivamente afetados.

Vale apontar que dentre todos os estudos revisados, um trabalho não identificou a participação efetiva da ansiedade no prejuízo cognitivo. O estudo multicêntrico de Martinussen e cols³¹ examinou a relação entre os sintomas de ansiedade na admissão da hospitalização por depressão e a mudança na função cognitiva ao longo do tratamento para a condição, bem como observou a associação entre os sintomas de ansiedade na admissão e a função cognitiva no momento de alta hospitalar. Este estudo concluiu que não houve efeito aditivo dos sintomas de ansiedade na disfunção cognitiva em casos de internação por depressão.

Um esquema concebido por Head⁴⁵ em 1920, e desenvolvido por Hebb⁴⁶ e Piaget⁴⁷ em 1940 e 1959, respectivamente, conceituam a cognição como a capacidade do indivíduo em perceber, processar e armazenar um conjunto de informações. O conceito se aprimorou e, desta forma, entende-se por cognição todos aqueles processos, conscientes e inconscientes, que fazem com que o indivíduo tenha um papel ativo na recepção, seleção, transformação, armazenamento, elaboração e recuperação da informação, e com base nisto seja capaz de planejar e executar uma ação⁴⁸.

O desempenho cognitivo é tipicamente conceituado em termos de domínios de funcionamento. Estes são de natureza hierárquica e ação interdependente. Diante disto, a funções cognitivas mais importantes incluem: atenção, orientação, memória, gnosias, funções executivas, praxias, linguagem, percepção visuo-espacial e cognição social⁴⁹.

De forma geral, evidências apontam que pacientes idosos, que manifestam os sintomas de ansiedade, apresentam risco aumentado de comprometimento em vários domínios, em especial na memória⁵⁰. Contudo, apesar da prevalência dos sintomas de ansiedade no desempenho cognitivo, ainda não foram totalmente esclarecidos os mecanismos que levam à este acontecimento.

Até o momento, o que se sabe é que a ansiedade patológica, por gerar estresse crônico, está associada à redução da espessura cortical pré-frontal²⁸ e é capaz de provocar à degeneração estrutural e o comprometimento do funcionamento do hipocampo cerebral⁵¹ e isto afeta diretamente a cognição. Ainda, em decorrência dos prejuízos gerados à capacidade de raciocínio e concentração, evidências sugerem que a interação entre emoção e cognição pode também elucidar a natureza debilitante da ansiedade patológica⁵². Ademais, outros mecanismos que justifiquem este acontecimento ainda não foram elucidados.

Considerando que, de fato, a ansiedade afeta negativamente a cognição de idosos; que aproximadamente 15% destas pessoas desenvolvem incapacidade cognitiva progressiva, tal qual o CCL²¹ e que a presença deste quadro está associada ao aumento de 10 à 15% do risco de progressão para DA²², este estudo evidencia a identificação da ansiedade como espaço que pode permitir a intervenção precoce ou a prevenção de agravantes cognitivos²³.

CONCLUSÃO

Este estudo apresenta dados que apontam que

ansiedade está associada a um risco aumentado de comprometimento cognitivo na comunidade idosa. Como trata-se de um quadro potencialmente tratável, a intervenção através da ansiedade representa um fator importante na prevenção e controle de déficits e agravos cognitivos. Ademais, considerando maior nível de complexidade e o baixo poder de reversão envolvendo as terapias cognitivas, estes achados indicam a ansiedade como uma conveniente oportunidade terapêutica.

Limitações do estudo

A escassez de estudos experimentais envolvendo a temática foi a maior limitação encontrada.

CONFLITO DE INTERESSES

Neste estudo não houve conflito de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crimmins E.M, Thyagarajan B, Levine M.E, Weir D.R, Faul J. Associations of Age, Sex, Race/Ethnicity, and Education With 13 Epigenetic Clocks in a Nationally Representative U.S. Sample: The Health and Retirement Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(6):1117-1123.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico. 2019. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/>. Acesso em: 28 jun. 2022.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico. 2017. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/>. Acesso em: 28 jun. 2022.
4. World Health Organization (WHO) - UN/Pop Division: World Population Prospects. 2020. Disponível em: <https://population.un.org/wpp2019/>
5. Horacio P.R, Avelar N.C P, Wicz D.A.L. Comportamento sedentário e declínio cognitivo em idosos

- comunitários. *Ver. Bras. de Ativ. Física & Saúde*, 2021; 26: 1–8.
6. Zhao C, Wong L, Zhu Q, Yang H. Prevalence and correlates of chronic diseases in an elderly population: A community-based survey in Haikou. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199006.
7. Minayo M.C.S. O imperativo de cuidar da pessoa idosa dependente. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2019; v. 24, n. 1, pp. 247-252.
8. Welzel F.D, Stein J, Röhr S, Fuchs A, Pentzek M, Mösch E, Bickel H., Weyerer S., Werle J, Wiese B, Oey A, Hajek A, König HH, Hesel K, Keineidam L, Bussche H, Leeden C, Maier W, Scherer M, Wagner M, Riedel-Heller S.G. Prevalence of Anxiety Symptoms and Their Association With Loss Experience in a Large Cohort Sample of the Oldest-Old. Results of the AgeCoDe/AgeQualiDe Study. *Front Psychiatry*. 2019;10: 285.
9. Ferreira-Filho SF, Borelli WV, Sguario RM, Biscaia GF, Müller VS, Vicentini G, Schilling LP, Silveira DSD. Prevalence of dementia and cognitive impairment with no dementia in a primary care setting in southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(7): 565-570.
10. Andreescu C, Lee S. Anxiety Disorders in the Elderly. *Adv Exp Med Biol*. 2020;119: 561-576.
11. Abd-Alrazaq A, Alajlani M, Alhuwail D, Schneider J, Akhu-Zaheya L, Ahmed A, Househ M. The Effectiveness of Serious Games in Alleviating Anxiety: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Serious Games*. 2022;10(1): 29137.
12. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5. Estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis*. 2013; 11: 96.
13. Santini Z.I, Jose P.E, York Cornwell E, Koyanagi A, Nielsen L, Hinrichsen C, Meilstrup C, Madsen K. R, Koushede V. Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal mediation analysis. *Lancet Public Health*. 2020;5(1): 62-70.
14. Rajkumar R.P. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr*. 2020;52: 102066.
15. Pashazadeh Kan F, Raoofi S, Rafiei S, Khani S, Hosseinifard H, Tajik F, Raoofi N, Ahmadi S, Aghalou S, Torabi F, Dehnad A, Rezaei S, Hosseinipalangi Z, Ghashghaee A. A systematic review of the prevalence of anxiety among the general population during the COVID-19 pandemic [published correction appears in *J Affect Disord*. 2022 1;312: 337].
16. Zhang S.X, Sun S. Afshar Jahanshahi, A., Alvarez-Risco, A., Ibarra, V. G., Li, J., & Patty-Tito, R. M. Developing and testing a measure of COVID-19 organizational support of healthcare workers - results from Peru, Ecuador, and Bolivia. *Psychiatry Res*. 2020; 291: 113174.
17. Beutel M.E, Klein E.M, Brähler E, Reiner I, Jünger C, Michal M, Wiltink J, Wild P.S, Münzel T, Lackner K.J, Tibubos A.N. Loneliness in the general population: prevalence, determinants and relations to mental health. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1): 97.
18. Vardanjani A.E, Ronco C, Rafiei H, Golitaleb M, Pishvaei MH, Mohammadi M. Early Hemoperfusion for Cytokine Removal May Contribute to Prevention of Intubation in Patients Infected with COVID-19. *Blood Purif*. 2021;50(2): 257-260.
19. Tobaldini, E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, Montano N. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt B): 321-329.
20. Mallet J, Dubertret C, Le Strat Y. Addictions in the COVID-19 era: Current evidence, future perspectives a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106: 110070.
21. Bertoldi K, Cechinel L.R, Schallenberger B, Meireles L, Basso C, Lovatel G.A, Bernardi L, Lamers ML, Siqueira IR. Aging process alters hippocampal and cortical secretase activities of Wistar rats. *Behav Brain Res*. 2017;317: 374-381.
22. Vatanabe I.P, Pedroso R.V, Manzine P.R, Chagas M.H.N, de Moraes Fabrício D, Grigoli M.M, Naves M.A, Pott-Jr H, Cominetti M.R. ADAM10: Biomarker of mild

- cognitive impairment but not of cognitive frailty. *Exp Gerontol.* 2021;149: 111303.
23. Röhr S, Pabst A, Riedel-Heller S.G, Jessen F, Turana Y, Handajani Y.S, Brayne C, Matthews FE, Stephan B.C.M, Lipton R.B, Katz M.J, Wang C, Guerchet M, Preux P.M, Mbelesso P, Ritchie K, Ancelin M.L, Carrière I, Guaita A, Davin A, Vaccaro R, Kim K.W, Han J.W, Suh S.W, Shahar S, Din N.C, Vanoh D, van Boxtel M, Köhler S, Ganguli M, Jacobsen E.P, Snitz BE, Anstey K.J, Cherbuin N, Kumagai S, Chen S, Narazaki K, Ng TP, Gao Q, Gwee X, Brodaty H, Kochan N.A, Trollor J, Lobo A, López-Antón R, Santabábara J, Crawford J.D, Lipnicki D.M, Sachdev P.S. Estimating prevalence of subjective cognitive decline in and across international cohort studies of aging: a COSMIC study. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1): 167.
24. Slot R.E.R., Sikkes S.A.M., Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavedo E, Dardiotis E, Guillo-Benarous F, Hampel H., Kochan N.A, Lista S, Luck T, Maruff P, Molinuevo J.L, Kornhuber J, Reisberg B, Riedel-Heller S.G, Risacher S.L, Roehr S, Sachdev P.S, van der Flier W.M. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2019;15(3): 465-476.
25. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(4):737-752.
26. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear.* 2015;36(3):111-121.
27. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annu Rev Psychol.* 2012;63: 201-226.
28. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, Köhler S, Oude Voshaar R, Verhey F. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(10): 823-842.
29. Van der Linde RM, Denning T, Stephan BC, Prina AM, Evans E, Brayne C. Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2016;209(5): 366-377.
30. Horacio P.R, Avelar N.C.P, Wicz A.L.D. Comportamento sedentário e declínio cognitivo em idosos comunitários. *Rev. Bras. Ativ. Fís. Saúde.* 2021; 26: 1-8.
31. Martinussen L.J, Šaltytė Benth J, Almdahl I.S, Borza T, Selbæk G, Mcpherson B, Korsnes M.S. The effect of anxiety on cognition in older adult inpatients with depression: results from a multicenter observational study. *Heliyon.* 2019;5(8): 02235.
32. De Oliveira L.D.S.S.C.B, Souza E.C, Rodrigues R.A.S, Fett C.A, Piva A.B. The effects of physical activity on anxiety, depression, and quality of life in elderly people living in the community. *Trends Psychiatry Psychother.* 2019;41(1): 36-42.
33. Kassem A.M, Ganguli M, Yaffe K, Hanlon J.T, Lopez O.L, Wilson J.W, Cauley J.A. Anxiety symptoms and risk of cognitive decline in older community-dwelling men. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(7): 1137-1145
34. Bierman E.J, Comijs H.C, Rijmen F, Jonker C, Beekman A.T. Anxiety symptoms and cognitive performance in later life: results from the longitudinal aging study Amsterdam. *Aging Ment Health.* 2008;12(4): 517-523.
35. Liew T.M. Subjective cognitive decline, anxiety symptoms, and the risk of mild cognitive impairment and dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1): 107.
36. Panza F, Lozupone M, Logroscino G. Understanding frailty to predict and prevent dementia. *Lancet Neurol.* 2019;18(2): 133-134.
37. Vatanabe, I.P, Peron, R., Grigoli, M.M, Pelucchi S, De Cesare G, Magalhães T, Manzine P. R, Balthazar, M.L.F, Di Luca M, Marcello E, Cominetti M.R. ADAM10 Plasma and CSF Levels Are Increased in Mild Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5): 2416.
38. Pietrzak R.H, Lim Y.Y, Neumeister A, Ames D, Ellis K.A, Harrington K, Lautenschlager N.T, Restrepo C, Martins R.N, Masters C.L, Villemagne V.L, Rowe C.C, Maruff P, Pietrzak R.H, Lim YY, Neumeister A. Amyloid- β , anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(3): 284-291.
39. Vito A, Calamia M, Greening S, Roye S. The association of anxiety, depression, and worry symptoms on cognitive performance in older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2019;26(2): 161-173.

40. Williams M.W, Kueider A.M, Dmitrieva, N.O, Manly J.J, Pieper C.F, Verney S.P, Gibbons L.E. Anxiety symptoms bias memory assessment in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(9): 983-990.
41. Sinoff G, Werner P. Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(10): 951-959.
42. Lukasik K.M, Waris O, Soveri A, Lehtonen M, Laine M. The Relationship of Anxiety and Stress With Working Memory Performance in a Large Non-depressed Sample. *Front Psychol*. 2019;10: 4.
43. Tonga J.B, Eilertsen D.E, Solem I.K.L, Arnevik E.A, Korsnes M.S, Ulstein I.D. Effect of Self-Efficacy on Quality of Life in People With Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: The Mediating Roles of Depression and Anxiety. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2020;35:1533317519885264.
44. Lachman M.E, Neupert S.D, Agrigoroaei S. The relevance of control beliefs for health and aging. In Schaie K. W, Willis S. L. *Handbook of the psychology of aging*. 2011;7th ed:175–190.
45. Head H. *Studies in neurology*. London: Oxford University Press. 1920. Vol 1: 330-350.
46. Herbb D.O. The organisation of behaviour. New York: Wiley. 1940. Vol 34: Issue 5: 336-337
47. Piaget J. *Apprentissage et coinnaisance. Etudes d'episteinologie genetique*. Paris: Presses univ. de France. 1959.(16): 185.
48. Robinson O.J, Vytal K, Cornwell B.R, Grillon C. The impact of anxiety upon cognition: perspectives from human threat of shock studies. *Front Hum Neurosci*. 2013;7: 203.
49. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3): 227-237.
50. Scinto K, Wick JY. Anxiety Disorders in Older People. *Sr Care Pharm*. 2020;35(5): 198-206.
51. Mah L, Szabuniewicz C, Fiocco AJ. Can anxiety damage the brain?. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(1):5 6-63.
52. Vytal K, Cornwell B, Arkin N, Grillon C. Describing the interplay between anxiety and cognition: from impaired performance under low cognitive load to reduced anxiety under high load. *Psychophysiology*. 2012;49(6): 842-852.